

## 伏立康唑对侵袭性肺曲霉病患者细胞因子及肺纤维化的影响

杜振雄, 唐开华, 梁秋, 刘绍德

广西柳钢医疗有限公司医院 广西柳州

**【摘要】**侵袭性肺曲霉病主要发生于免疫功能低下的患者。伏立康唑属于第二代三唑类抗真菌药物具有较强的抗菌效果,对曲霉菌具有较好的抗菌活性,在侵袭性肺曲霉病治疗中发挥着重要的作用。侵袭性肺曲霉病患者体内存在明显的炎症反应,同时因为免疫功能低下免疫因子水平发生改变,局部侵袭性肺曲霉病中的慢性空洞性肺曲霉病若未得到治疗可引起肺纤维化。为进一步探究、总结伏立康唑用于治疗侵袭性肺曲霉病的肺抗菌性作用,可从对细胞因子及肺纤维化的影响进行分析。

**【关键词】**伏立康唑;侵袭性肺曲霉病;细胞因子;肺纤维化

### Effects of voriconazole on cytokines and pulmonary fibrosis in patients with invasive pulmonary aspergillosis

Zhenxiong Du, Kaihua Tang, Qiu Liang, Shaode Liu

Guangxi Liugang Medical Co., Ltd. Hospital Liuzhou, Guangxi

**【Abstract】** Invasive pulmonary aspergillosis mainly occurs in immunocompromised patients. Voriconazole is a second-generation triazole antifungal drug with strong antibacterial effect and good antibacterial activity against *Aspergillus*, which plays an important role in the treatment of invasive pulmonary aspergillosis. Patients with invasive pulmonary aspergillosis have obvious inflammatory responses, and because of the altered levels of immune factors in the immunocompromised, chronic cavitory pulmonary aspergillosis in local invasive pulmonary aspergillosis can cause pulmonary fibrosis if left untreated. To further explore and summarize the pulmonary antibacterial effect of voriconazole in the treatment of invasive pulmonary aspergillosis, the effects on cytokines and pulmonary fibers can be analyzed.

**【Keywords】** Voriconazole; Invasive Pulmonary Aspergillosis; Cytokines; Pulmonary Fibrosis

侵袭性肺曲霉病是肺曲霉病临床上最常见的类型,肺组织破坏严重,治疗困难。肺曲霉病多为局限性肉芽肿或广泛化脓性肺炎,伴脓肿形成。病灶呈急性凝固性坏死,伴坏死性血管炎、血栓及菌栓,甚至累及胸膜。症状以干咳、胸痛常见,部分患者有咯血,病变广泛时出现气急和呼吸困难,甚至呼吸衰竭。伏立康唑是三唑类的抗真菌药,有很强的对真菌亲和力,可以提高抗酸菌的活性,对曲菌不仅有极强的杀灭作用,还具有良好的吸收性能和高组织的穿透性。目前的相关研究,除了研究伏立康唑治疗侵袭性肺曲霉病的抗真菌效果外,还研究了该药物的非抗真菌作用,本文将对此进行分析、总结。

#### 1 侵袭性肺曲霉病概述

肺曲霉病是一种由曲霉感染引起的肺部疾病,可分为过敏性(变态反应性)、寄生性(曲霉球)和侵

袭性。其中侵袭性肺曲霉病是肺曲霉病中最常见的一类,指曲霉在气道、肺实质侵袭性生长所致。曲霉菌种较多,由于烟曲霉分布广泛,孢子经常在空气中传播,故最常见的人类感染是烟曲霉<sup>[1]</sup>。由于曲霉是条件致病菌,侵袭性肺曲霉病通常发生在免疫功能低下的患者中。当人体肺组织吸入曲霉孢子后,曲霉孢子可不侵入肺组织,对于过敏体质的患者而言,曲霉抗原会造成机体过敏反应;对于存在肺部基础疾病的患者而言,曲霉会寄生在因为肺部基础疾病造成的肺部组织空洞内,进而对其周围的肺组织造成破坏,引起慢性炎症性改变;对于免疫功能低下的患者而言,曲霉孢子则会在患者体内大量繁殖,产生菌丝并侵入肺组织、气道组织。曲霉产生的菌丝具有嗜血管性,因此,侵袭性肺曲霉病患者的曲霉感染得不到有效控制,可能引起血管炎、血栓,甚至是曲霉的血行传播,对患

者的生命具有严重威胁。

## 2 伏立康唑的药动学特点

伏立康唑是一种广谱三唑类抗真菌药, 该药物发挥抗真菌的主要作用机制为: 通过抑制 14 $\alpha$ -甾醇去甲基化, 使得真菌细胞膜的结构发生变化, 进而生长发育受到抑制。目前临床上使用伏立康唑的主要给药途径为静脉给药与口服给药, 通过雾化吸入给药的方式比较少见, 从理论上而言雾化吸入治疗能够增加局部组织的药物浓度, 可避免全身不良反应, 但是关于雾化吸入治疗的有效性与安全性还有待研究, 且目前暂无关于伏立康唑雾化吸入治疗的标准方案。伏立康唑口服后的吸收速度较快, 能够在 2h 内达到血药峰值, 伏立康唑静脉给药后在输注结束时达到血药峰值。临床上在使用伏立康唑时, 可互换口服给药与静脉给药。但是伏立康唑在人体内的代谢、清除以及血药浓度会受到多种因素的影响, 包括 CYP2C19 基因多态性、药物相互作用<sup>[2]</sup>。因此, 伏立康唑治疗的效果会存在较大的个体差异, 在患者使用该药治疗期间, 需要通过治疗药物检测来为患者制定个体化的用药方案, 以确保治疗的有效性。另外, 提前对患者进行基因分型也有助于患者的伏立康唑治疗方案制定, 但是这在实际临床上, 基因检测周期较长, 若要想以基因检测结果作为伏立康唑治疗方案的制定依据, 还需要依靠高效能的即时基因检测技术。不同国家的相关指南中推荐的伏立康唑目标浓度范围存在一定差异, 其下限范围在 0.5~2mg/L, 上限范围在 4~6mg/L。

## 3 伏立康唑治疗对细胞因子的影响

### 3.1 对炎症因子的影响

在抗原在进入机体早期, 能够通过非特异免疫细胞产生细胞因子来选择性地促进细胞分化, 在侵袭性肺曲霉病患者体内, 就会有大量的炎症因子被释放出, 参与真菌反应。采取有效的抗感染治疗措施后, 炎症反应也会随之得到控制。因此, 采取有效的侵袭性肺曲霉病治疗措施能够对炎症因子水平产生影响。TNF- $\alpha$  是常见的引发炎症反应的细胞因子, IL-8 具有明显的炎症因子趋化效果, 故其水平升高时能够激发炎症反应, 同时与 IL-10 产生协同作用加重炎症反应。在孟帅<sup>[3]</sup>的研究中显示, 与常规治疗相比, 采用伏立康唑治疗侵袭性肺曲霉病患者, 可进一步降低血清 TNF- $\alpha$ 、IL-8、IL-10 水平。证实了伏立康唑治疗侵袭性肺曲霉病患者时可减轻炎症反应。在陈焱颖<sup>[4]</sup>的研究中也报道了相似的结果, 肺曲霉病患者的血清 TNF- $\alpha$ 、IL-8 水平在使用伏立康唑治疗后相比于常规治疗

更低。赵燕等<sup>[5]</sup>研究显示伏立康唑治疗侵袭性肺曲霉病还能够降低血清 IL-4、IL-12 水平, 并且与伊曲康唑治疗的情况相比, 伏立康唑治疗后的血清 TNF- $\alpha$ 、IL-10、IL-12 水平更低。说明伏立康唑相比于伊曲康唑对侵袭性肺曲霉病的病情改善效果更为显著, 能够进一步降低炎症因子水平。

### 3.2 对免疫因子的影响

由于侵袭性肺曲霉病的发生与患者自身的免疫功能低下有关, 因此, 在侵袭性肺曲霉病的治疗中, 改善免疫功能至关重要。免疫因子是临床上用于评估患者免疫功能的重要指标。在一项研究中, 对比了肝衰竭并发肺部真菌患者使用伏立康唑与伊曲康唑治疗对患者免疫功能的改变情况, 该项研究显示, 采用伏立康唑治疗的患者, 其 CD3+、CD4+、CD8+均得到了更大程度的改善<sup>[6]</sup>。在段旺旺团队<sup>[7]</sup>和罗霄云团队<sup>[8]</sup>的研究中显示, 单独使用伏立康唑治疗侵袭性肺曲霉病患者时, 对免疫因子 CD3+、CD4+、CD4+/CD8+水平改善并不理想, 可通过联合免疫调节剂加强对患者免疫功能的改善, 该两项研究使用的免疫调节剂均为胸腺肽 a1, 能够促进 T 辅助细胞增强, 促进单核细胞抗原的递增以及淋巴细胞的分化成熟, 同时调节 T 淋巴细胞亚群的异常, 促进 NK 细胞杀伤作用增强。

## 4 伏立康唑治疗对肺纤维化的影响

慢性肺曲霉病是一种局部侵袭性肺曲霉病, 多发生在具有慢性肺基础疾病或者轻度免疫缺陷的患者中, 慢性肺曲霉病最常见的形式是慢性空洞性肺曲霉病, 常发生在肺上叶, 随着病情的进一步发展, 可出现肺空洞化, 导致肺体积损失, 不同大小的空腔病灶, 壁可薄或不同程度的增厚, 可伴胸膜增厚, 慢性空洞性肺曲霉病未经治疗可能发展为慢性纤维化肺曲霉病<sup>[9]</sup>。广泛的纤维化伴有至少两个肺叶的纤维化破坏, 导致肺功能受损<sup>[10]</sup>。由此推测, 对慢性肺曲霉病采用伏立康唑治疗能够通过控制空腔病灶的进一步发展来延缓慢性纤维化肺曲霉病的发生。目前关于伏立康唑治疗侵袭性肺曲霉病对肺纤维化的影响的研究较为少见。张贵宁等<sup>[11]</sup>的研究显示, 伏立康唑治疗侵袭性肺曲霉病能够有效改善患者的肺纤维化症状, 主要体现在肺总量 (TCL)、一氧化碳弥散量 (DLco)、血氧饱和度 (SaO<sub>2</sub>) 的改善。在关于 1 名接受伏立康唑治疗的囊性纤维化和糖皮质激素依赖性过敏性支气管肺曲霉病患者报告中显示, 该名患者治疗从伊曲康唑和口服皮质类固醇开始, 经过 2 个月的治疗后, 他因呼吸道症状逐渐恶化而再次入院; 后改为伏立康唑治疗,

其病情恶化得到成功控制<sup>[12]</sup>。Hedayati 等<sup>[13]</sup>评估了囊性纤维化患者的感染真菌对 8 种抗真菌药物的敏感性, 研究发现除伏立康唑外, 所有感染真菌对所测试的三唑类药物均显示出较高的最低抑菌浓度。推测伏立康唑可能通过有效控制真菌感染进而控制肺纤维化的发展。

## 5 结语

伏立康唑治疗侵袭性肺曲霉病具有显著的抗真菌作用, 同时能够减轻患者的炎症反应, 对免疫功能改善有一定效果, 但需要联合免疫调节剂治疗来进一步实现患者免疫功能的增强, 关于伏立康唑治疗侵袭性肺曲霉病对肺纤维化的影响相关研究少见, 目前推测其能够通过有效的抗真菌作用来延缓肺纤维化的进展, 但是还需要更多的临床研究进行证实。另外, 伏立康唑的用药效果存在较大的个体差异, 加强药物监测制定个性化治疗方案是关键。伏立康唑的主要给药途径为口服和静脉给药, 关于雾化吸入给药方式的有效性 & 安全性还需要更多临床数据作为支撑。

## 参考文献

- [1] 李兰娟,任红主编.传染病学第 9 版[M].北京:人民卫生出版社, 2018:237.
- [2] 李敏,周丽娟,张华,等.CYP2C19 基因多态性对侵袭性真菌感染患者伏立康唑用药的指导意义探讨[J].中国医院药学杂志,2020,40(2):156-160,207.
- [3] 孟帅.伏立康唑治疗慢性阻塞性肺疾病合并侵袭性肺曲霉菌病的临床研究[J].山西医药杂志, 2020, 49(3): 282-284.
- [4] 陈焱颖.伏立康唑治疗 COPD 伴肺曲霉菌病的效果及对炎性因子的影响[J].北方药学,2021,18(1):159-160.
- [5] 赵燕,饶爱华,孙密芬,等.伏立康唑和伊曲康唑治疗血液恶性肿瘤继发真菌感染的临床疗效及对血清炎症因子的作用[J].中华医院感染学杂志,2018,28(05): 703-706, 714.
- [6] 袁震,杨海平,马晓艳,等.肝衰竭并发肺部真菌感染患者病原菌分布及伏立康唑治疗后免疫功能改变分析[J].肝脏,2021,26(12):1374-1377,1386.
- [7] 段旺旺,雷杰喻,白延宁,等伏立康唑与胸腺肽  $\alpha 1$  联合治疗老年 COPD 合并侵袭性肺曲霉菌病的临床效果[J].贵

州医药,2021,45(11):1719-1720.

- [8] patients with a special focus on *Scedosporium* species 罗霄云,申琳.伏立康唑联合胸腺肽  $\alpha 1$  对老年 COPD 合并侵袭性肺真菌病患者的影响[J].中国合理用药探索,2020,17(7):70-73.
- [9] Denning D W, Cadranel J, Beigelman-Aubry C , et al. Chronic pulmonary aspergillosis: Rationale and clinical guidelines for diagnosis and management[J]. European Respiratory Journal, 2015, 47(1):45-68.
- [10] Kosmidis C, Newton P, Muldoon E G , et al. Chronic fibrosing pulmonary aspergillosis: a cause of 'destroyed lung' syndrome.[J]. Scandinavian Journal of Infectious Diseases, 2017, 49(4):296-301.
- [11] 张贵宁,危之屏,叶明霞.伏立康唑雾化吸入对侵袭性肺曲霉病患者细胞因子及肺纤维化的影响[J].海南医学,2015,26(6):787-789,790.
- [12] Hassanzad M, Mortezaee V , Bongomin F , et al. in a cystic fibrosis patient with short-term adjunctive therapy with voriconazole: A case report[J]. Journal de Mycologie Médicale/Journal of Medical Mycology, 2019,29(2): 189-192.
- [13] Hedayati M T, Tavakoli M, Maleki M, et al. Fungal epidemiology in cystic fibrosis complex[J]. Microbial Pathogenesis, 2019, 129:168-175.

收稿日期: 2022 年 7 月 22 日

出刊日期: 2022 年 9 月 2 日

引用本文: 杜振雄, 唐开华, 梁秋, 刘绍德, 伏立康唑对侵袭性肺曲霉病患者细胞因子及肺纤维化的影响[J]. 国际临床研究杂志, 2022, 6(7): 141-143  
DOI: 10.12208/j.ijcr.20220332

检索信息: RCCSE 权威核心学术期刊数据库、中国知网 (CNKI Scholar)、万方数据 (WANFANG DATA)、Google Scholar 等数据库收录期刊

版权声明: ©2022 作者与开放获取期刊研究中心 (OAJRC) 所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



OPEN ACCESS